

Differences in hemodynamic stability between hemodialysis and hemofiltration: identification of possible pathogenetic factors

Citation for published version (APA):

van Kuijk, W. H. M. (1995). *Differences in hemodynamic stability between hemodialysis and hemofiltration: identification of possible pathogenetic factors*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19951214wk>

Document status and date:

Published: 01/01/1995

DOI:

[10.26481/dis.19951214wk](https://doi.org/10.26481/dis.19951214wk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 7

**Summary and concluding
remarks**

Summary

Hemodynamic instability with symptomatic hypotension is still one of the main problems in dialysis therapy. Therefore it is of the utmost importance to improve dialysis with respect to intradialytic blood pressure regulation especially since the number of elderly, cardiovascular compromised patients on dialysis therapy is still increasing. In this respect, it is well established that blood pressure stability is better when fluid is withdrawn during either isolated ultrafiltration or hemofiltration compared to combined ultrafiltration-hemodialysis. In **chapter 1** the literature is reviewed on the possible role of plasma volume preservation and cardiovascular compensatory mechanisms in differences in hemodynamic stability among different dialysis strategies. Both mechanisms play a central role in blood pressure regulation during dialysis therapy. From the bulk of evidence it can be concluded that disparity in hemodynamic stability between different dialysis strategies is primarily related to differences in vascular reactivity. Isolated ultrafiltration and hemofiltration are associated with a physiological increase in peripheral vascular tone when circulating blood volume decreases whereas both arteriolar and venous reactivity are impaired during combined ultrafiltration-hemodialysis. However, the mechanism responsible for these differences in vascular reactivity is still not well understood. The present studies were designed to investigate pathophysiologic mechanisms responsible for disparity in vascular reactivity between different dialysis strategies. In all studies, forearm vascular reactivity was measured during dialysis therapy (bicarbonate) in cardiovascular stable patients using strain-gauge plethysmography.

The extracorporeal blood temperature has been shown to be an important determinant of the blood pressure response during dialysis therapy. In **chapter 2** the role of differences in extracorporeal blood temperature in the vascular response during isolated ultrafiltration and combined ultrafiltration-hemodialysis was studied (**protocol A**). During combined ultrafiltration-hemodialysis measurements were performed at two different dialysate temperatures: 37.5 and 35.0°C. Isolated ultrafiltration was associated with cooling of blood during extracorporeal circulation (-1.7°C). In contrast, extracorporeal blood cooling was compensated by heat transfer from dialysate (37.5°C) to blood during combined ultrafiltration-hemodialysis which resulted in a significant increase of the arterial blood temperature after four hours treatment. At a dialysate temperature of 35.0°C extracorporeal blood temperatures were comparable between isolated ultrafiltration and combined ultrafiltration-hemodialysis. The hemodynamic data confirm that both arteriolar and venous reactivity are impaired during combined ultrafiltration-hemodialysis: in contrast to isolated ultrafiltration vascular resistance remained unchanged while venous tone even decreased, resulting in secondary tachycardia.

Compared to warm dialysis, venous tone was significantly higher while heart rate was significantly lower during cold dialysis while vascular resistance was not significantly different. Therefore, we conclude that impaired vascular reactivity during combined ultrafiltration-hemodialysis compared to isolated ultrafiltration is only partially explained on the basis of differences in extracorporeal blood temperature which suggests that additional factors should play a role. In **protocol B** blood pressure was measured during both warm and cold combined ultrafiltration-hemodialysis as well as during 22 post-dialysis hours to investigate whether cold dialysis is associated with rebound hypotension. Mean arterial blood pressure was significantly higher during cold dialysis compared to warm dialysis. However, in the post-dialytic period, blood pressure was comparable between warm and cold dialysis while none of the patients experienced rebound hypotension. Therefore, lowering the dialysate temperature seems to be a safe method to improve blood pressure stability without inducing post-dialytic hypotension.

Traditionally, a decrease in plasma osmolality is considered to play an important role in the impaired vascular response during combined ultrafiltration-hemodialysis. In this respect, it is well established that hemodynamic stability can be improved by the use of high dialysate sodium concentrations. Moreover, a relation has been suggested between hemodynamic instability during low-sodium dialysis and an increase in plasma prostaglandin E_2 . In **chapter 3** therefore, vascular reactivity as well as changes in plasma prostaglandin E_2 were measured during combined ultrafiltration-hemodialysis using high (144 mmol/l) and low (134 mmol/l) sodium dialysate. High-sodium dialysis resulted in a significantly higher plasma sodium level. Continuous measurements of relative blood volume confirmed results obtained in previous studies showing a significantly larger decrease in intravascular volume during low-sodium dialysis. Prostaglandin E_2 increased significantly only during low-sodium dialysis. However, there were no significant differences in vascular reactivity between high- and low-sodium dialysis. In addition, we found no relation between changes in prostaglandin E_2 and changes in arterial blood pressure or vascular tone. Consequently, better hemodynamic stability in high-sodium dialysis is only related to a better preservation of plasma volume and not to an improvement in vascular reactivity. Moreover, the data indicate that impaired vascular reactivity during combined ultrafiltration-hemodialysis is not related to changes in plasma osmolality.

Theoretically, hemodynamic instability during combined ultrafiltration-hemodialysis could be related to release of cytokines by monocytes in the presence of dialysate derived contaminants as suggested by Henderson and colleagues. Better hemodynamic stability during isolated ultrafiltration and hemofiltration would then result from the absence of dialysate and contaminants and the use of sterile substitution fluid in hemofiltration. In **chapter 4**, however, we found no

differences in vascular reactivity during combined ultrafiltration-hemodialysis with either non-sterile and sterile dialysate. Despite use of pyrogen free dialysate, combined ultrafiltration-hemodialysis was still associated with a decrease in venous tone while vascular resistance remained unchanged. Although we cannot exclude that high levels of dialysate contamination may further impair vascular reactivity during combined ultrafiltration-hemodialysis, our results show that disparity in vascular reactivity between different dialysis strategies is not primarily related to differences in pyrogenic exposition.

Since calcium ions play a pivotal role in the contraction of vascular smooth muscle cells and cardiac myocytes, changes in plasma ionized calcium might be of importance with respect to the hemodynamic response during dialysis therapy. As a matter of fact, a relation has been found in previous studies between changes in ionized calcium and the blood pressure response during dialysis therapy. In this respect, an increase in myocardial contractility with higher dialysate calcium concentrations has been a consistent finding. However, it is unknown whether vascular reactivity also depends on changes in ionized calcium. In **chapter 5** both vascular and myocardial reactivity were studied during combined ultrafiltration-hemodialysis with high (1.75 mmol/l) and low-calcium (1.25 mmol/l) dialysate. Plasma ionized calcium increased significantly only during high-calcium dialysis which resulted in a significantly higher blood pressure as compared to low-calcium dialysis. Although we found no significant differences in both arteriolar and venous reactivity between the two treatment modalities, cardiac output decreased significantly only during low-calcium dialysis. Consequently, while confirming the pivotal role of changes in plasma ionized calcium in the blood pressure response during dialysis therapy our data indicate that this relation is based on differences in myocardial contractility only.

According to the results of the first four studies, the extracorporeal blood temperature appears to be the most important factor with respect to the vascular response during dialysis therapy. In **chapter 6** therefore, vascular reactivity was measured in relation to the extracorporeal blood temperature comparing combined ultrafiltration-hemodialysis with hemofiltration. To obtain a comparable extracorporeal blood temperature in hemofiltration just as in combined ultrafiltration-hemodialysis (37.5°C), the infusate temperature was set at 39.0°C. In addition, measurements were also performed during hemofiltration at an infusate temperature of 36.0°C. Treatments were matched with respect to the buffer substrate (bicarbonate), small molecule clearance and biocompatibility. The results show that at equivalent extracorporeal blood temperatures, combined ultrafiltration-hemodialysis and hemofiltration are associated with a comparable hemodynamic response. Vascular resistance increased significantly only during cold hemofiltration while venous tone remained unchanged. In contrast, both warm

hemofiltration and combined ultrafiltration-hemodialysis were associated with a similar decrease in venous tone while vascular resistance remained unchanged. As a result, mean arterial blood pressure was significantly higher in cold hemofiltration compared to both combined ultrafiltration-hemodialysis and warm hemofiltration.

Concluding remarks

In the present thesis the pathophysiology of disparity in vascular reactivity between different dialysis strategies was investigated. In general it can be concluded that vascular reactivity during dialysis therapy is especially influenced by changes in the extracorporeal blood temperature. The results obtained in chapter 6 even indicate that compared to hemofiltration, impaired vascular reactivity during combined ultrafiltration-hemodialysis is primarily related to differences in extracorporeal blood temperature. The normal hemodynamic response to a decrease in circulating blood volume seems to be counteracted by an increase in core body temperature during combined ultrafiltration-hemodialysis, resulting in peripheral vasodilation. This suggests that it should be possible to obtain comparable hemodynamic stability in combined ultrafiltration-hemodialysis like in hemofiltration by lowering the dialysate temperature. To investigate this hypothesis, the blood pressure response and the incidence of hypotensive episodes should be studied in a prospective clinical study in cardiovascular compromised patients during hemofiltration and (cold) combined ultrafiltration-hemodialysis at equivalent extracorporeal blood temperatures. In addition, studies are necessary to investigate the possible adverse effects of cold dialysis.

Chapter 8

Samenvatting

Samenvatting

Hemodynamische instabiliteit met symptomatische hypotensie is nog steeds een van de belangrijkste dialyse gerelateerde complicaties. Met een toenemend aantal oudere, cardiovasculair gecompromitteerde dialyse patiënten is het van groot belang hemodialyse als therapie te optimaliseren met betrekking tot de intradialytische bloeddrukregulatie. Ten aanzien hiervan is het algemeen bekend dat het onttrekken van vocht beter wordt getolereerd door de patiënt wanneer dit plaats vindt tijdens geïsoleerde ultrafiltratie of hemofiltratie dan tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse. De laatste therapie wordt ook wel klassieke hemodialyse genoemd. In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht van de literatuur gegeven betreffende plasma volume preservatie en cardiovasculaire compensatie mechanismen in relatie tot de verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie. Beide mechanismen spelen een centrale rol in de bloeddrukregulatie tijdens hemodialyse. Geconcludeerd kan worden dat verschillen in hemodynamische stabiliteit tussen verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie primair zijn gerelateerd aan verschillen in vasculaire reactiviteit. Zowel geïsoleerde ultrafiltratie als hemofiltratie zijn geassocieerd met een normale fysiologische toename in perifere vaattonus indien het circulerend bloedvolume daalt. In tegenstelling hiermee is zowel de arteriële als de veneuze reactiviteit gestoord tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse. Het is echter nog steeds onduidelijk welke mechanismen hiervoor verantwoordelijk zijn. In de huidige studies werd daarom de pathofysiologie van verschillen in vasculaire reactiviteit tijdens verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie bestudeerd. Middels veneuze occlusie-plethysmografie werd de vasculaire reactiviteit van de onderarm gemeten bij cardiovasculair stabiele patiënten tijdens hemodialyse in relatie tot een aantal factoren.

Het is bekend dat de extracorporele bloedtemperatuur een belangrijke rol speelt in de bloeddrukregulatie tijdens hemodialyse. In **hoofdstuk 2** werd de rol van verschillen in de extracorporele bloedtemperatuur in de vasculaire reacties tijdens geïsoleerde ultrafiltratie en gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse bestudeerd (**protocol A**). Tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse werd gebruik gemaakt van twee verschillende dialysaattemperaturen. Tijdens geïsoleerde ultrafiltratie koelde het bloed tijdens extracorporele circulatie af met 1.7°C. Tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse met een dialysaattemperatuur van 37.5°C werd afkoeling van bloed voorkomen door verwarming van bloed door het warme dialysaat. Als gevolg hiervan nam de arteriële bloedtemperatuur tijdens 4 uur behandeling significant toe. Bij een dialysaattemperatuur van 35.0°C was de extracorporele bloedtemperatuur tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse exact gelijk aan geïsoleerde ultrafiltratie. De hemodynamische gegevens bevestigen

dat zowel de arteriële als veneuze reactiviteit gestoord is tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse: in tegenstelling tot geïsoleerde ultrafiltratie bleef de vasculaire weerstand onveranderd terwijl de veneuze tonus zelfs daalde, hetgeen resulteerde in een secundaire toename van de hartfrequentie. Tijdens koude gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse was alleen de veneuze tonus significant hoger en de hartfrequentie significant lager dan tijdens warme gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse. Dit impliceert dat de verminderde vasculaire reactiviteit tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse in vergelijking met geïsoleerde ultrafiltratie slechts ten dele wordt verklaard door verschillen in de extracorporale bloedtemperatuur. Dit suggereert dat additionele factoren hierin een rol moeten spelen. In **protocol B** werden de effecten van koude dialyse op de post-dialytische bloeddruk bestudeerd door zowel tijdens als 22 uur na warme en koude gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse de bloeddruk te meten. Koude hemodialyse was alleen tijdens de behandeling geassocieerd met een significant hogere bloeddruk. In de post-dialytische periode bestonden er geen verschillen in bloeddruk tussen warme en koude hemodialyse. Post-dialytische hypotensie na koude dialyse trad evenmin op. Het verlagen van de dialysaattemperatuur lijkt daarom een veilige methode om de hemodynamische stabiliteit tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse te doen toenemen.

Een daling in plasma osmolaliteit wordt traditioneel gezien als een belangrijke factor in de gestoorde hemodynamische reactiviteit tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse. Het is bekend dat de hemodynamische stabiliteit tijdens hemodialyse kan worden verbeterd door gebruik te maken van een hogere dialysaatsodiumconcentratie. Tevens wordt er een relatie gesuggereerd tussen hemodynamische instabiliteit bij gebruik van lage dialysaatsodiumconcentraties en een stijging van het plasma prostaglandine E_2 . In **hoofdstuk 3** werd daarom zowel de vasculaire reactiviteit als veranderingen in prostaglandine E_2 bestudeerd tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse bij zowel een hoge (144 mmol/l) als een lage (134 mmol/l) dialysaatsodiumconcentratie. Hoog natrium dialyse resulteerde in een significant hogere plasma natriumconcentratie. Continue meting van veranderingen in bloedvolume toonde een grotere afname in het intravasculaire volume tijdens laag natrium dialyse hetgeen resultaten van eerdere studies bevestigde. Prostaglandine E_2 nam alleen tijdens laag natrium dialyse significant toe. De vasculaire reactiviteit was echter volledig vergelijkbaar tussen hoog en laag natrium dialyse. Tevens werd geen relatie gevonden tussen veranderingen in plasma prostaglandine E_2 en veranderingen in arteriële bloeddruk of vasculaire tonus. Deze resultaten tonen aan dat de verbeterde hemodynamische stabiliteit bij gebruik van hogere dialysaatsodiumconcentraties wordt bepaald door een betere preservatie van plasma volume en niet door een verbetering van de vasculaire reactiviteit. Verder duiden zij erop dat de verminderde vasculaire reactiviteit tijdens gecombineerde

ultrafiltratie-hemodialyse niet is gerelateerd aan veranderingen in plasma osmolaliteit.

In aanwezigheid van niet steriel dialysaat zou hemodynamische instabiliteit tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse gerelateerd kunnen zijn aan de productie van cytokinen door monocysten zoals wordt gesuggereerd door Henderson en anderen. Betere hemodynamische stabiliteit tijdens geïsoleerde ultrafiltratie en hemofiltratie zou dan het gevolg zijn van de afwezigheid van dialysaat (en pyrogenen) en het gebruik van een steriel substitutievloeistof tijdens hemofiltratie. In **hoofdstuk 4** konden wij echter geen verschil aantonen in vasculaire reactiviteit tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse tussen gebruik van niet-steriel en steriel dialysaat. Gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse was nog steeds geassocieerd met een afname in veneuze tonus en een onveranderde perifere weerstand ondanks gebruik van dialysaat vrij van pyrogenen. Deze resultaten tonen aan dat verschillen in vasculaire reactiviteit tussen verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie niet primair zijn gerelateerd aan verschillen in expositie aan pyrogenen. Het is echter niet uitgesloten dat expositie aan een hogere graad van pyrogenen zou kunnen leiden tot een verdere verstoring van de vasculaire reactiviteit tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse.

Aangezien calcium ionen een belangrijke rol spelen in de contractie van zowel vasculaire gladde spiercellen als van cardiale myocyten kunnen veranderingen in plasma geïoniseerd calcium van grote invloed zijn op de hemodynamische reactie tijdens hemodialyse. In eerdere studies werd reeds een relatie gevonden tussen veranderingen in geïoniseerd calcium en de bloeddruk tijdens hemodialyse. Een toename in myocardiale contractiliteit bij gebruik van hogere dialysaat calcium concentraties is hierbij meerdere malen aangetoond. Onbekend is echter of de perifere vasculaire reactiviteit tevens wordt beïnvloed door veranderingen in geïoniseerd calcium. In **hoofdstuk 5** werd daarom zowel de vasculaire als myocardiale reactiviteit gemeten tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse met een lage (1.25 mmol/l) en een hoge (1.75 mmol/l) dialysaatcalcium-concentratie. Het plasma geïoniseerd calcium nam alleen tijdens hoog calcium dialyse significant toe hetgeen resulteerde in een significant hogere bloeddruk. Terwijl de cardiale output alleen tijdens laag calcium dialyse significant afnam werden geen verschillen in perifere weerstand en veneuze tonus gevonden tussen laag en hoog calcium dialyse. Deze resultaten tonen aan dat de belangrijke rol die veranderingen in geïoniseerd calcium spelen in de bloeddrukregulatie tijdens dialyse primair zijn gerelateerd aan veranderingen in myocardiale contractiliteit.

Op basis van de resultaten van de eerste vier studies kan geconcludeerd worden dat de extracorporele bloedtemperatuur een belangrijke rol speelt in de vasculaire reactiviteit tijdens hemodialyse. In **hoofdstuk 6** werd daarom de vasculaire reactiviteit bestudeerd in relatie tot de extracorporele bloedtemperatuur tijdens

zowel gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse als hemofiltratie. Om een vergelijkbare bloedtemperatuur te verkrijgen tijdens hemofiltratie als tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse (37.5°C) werd de temperatuur van de substitutievloeistof verhoogd naar 39.0°C. Dezelfde metingen werden tevens verricht tijdens hemofiltratie met een temperatuur van de substitutievloeistof van 36.0°C. Beide behandelingen waren gematched met betrekking tot de gebruikte buffer (bicarbonaat), klein moleculaire klaring en biocompatibiliteit. Bij een exact gelijke extracorporele bloedtemperatuur waren gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse en hemofiltratie geassocieerd met een vergelijkbare hemodynamische reactiviteit. Alleen tijdens koude hemofiltratie bleef de veneuze tonus onveranderd terwijl de perifere weerstand significant toenam. Tijdens zowel warme hemofiltratie als gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse nam de veneuze tonus significant af terwijl de perifere weerstand onveranderd bleef. Een en ander resulteerde in een significant hogere bloeddruk tijdens koude hemofiltratie in vergelijking met zowel warme hemofiltratie als gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse.

Conclusie

In het voorliggende proefschrift werd de pathofysiologie van verschillen in vasculaire reactiviteit tijdens verschillende vormen van nierfunctie vervangende therapie bestudeerd. In het algemeen kan worden geconcludeerd dat de vasculaire reactiviteit tijdens dialyse met name wordt beïnvloed door de extracorporele bloedtemperatuur. De resultaten van hoofdstuk 6 laten zelfs zien dat verschillen in vasculaire reactiviteit tussen gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse en hemofiltratie primair worden bepaald door verschillen in de extracorporele bloedtemperatuur. Tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse wordt de normale fysiologische hemodynamische reactie op een afname in circulerend bloedvolume verstoord door een toename in lichaamstemperatuur, resulterend in perifere vasodilatatie. Dit suggereert dat het mogelijk moet zijn om een vergelijkbare hemodynamische stabiliteit te verkrijgen tijdens gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse als tijdens hemofiltratie door verlaging van de dialysaattemperatuur. Het is van belang om deze hypothese te bestuderen in een prospectieve meer klinische georiënteerde studie. Hierin zouden hemodynamische parameters en de incidentie van hypotensieve episodes gemeten moeten worden bij cardiovasculair gecompromitteerde patiënten tijdens hemofiltratie en (koude) gecombineerde ultrafiltratie-hemodialyse bij een vergelijkbare extracorporele bloedtemperatuur. Tevens lijkt het noodzakelijk om de mogelijk nadelige gevolgen van koude dialyse te bestuderen.